

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940

592 N°

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jacques-André BOIFFARD
Né le 29 Juillet 1902, à Epernon (Eure-et-Loir)

LES PHÉNOMÈNES HÉMORRAGIQUES
ET LES TROUBLES DE LA CRASE SANGUINE
dans les Hémopathies Benzoliques

Président : M. AUBERTIN, Professeur

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940

N°

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jacques-André BOIFFARD

Né le 29 Juillet 1902, à Epernon (Eure-et-Loir)

LES PHÉNOMÈNES HÉMORRAGIQUES
ET LES TROUBLES DE LA CRASE SANGUINE
dans les Hémopathies Benzoliques

Président : M. AUBERTIN, Professeur

PARIS

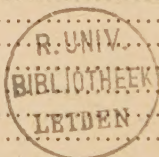
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1940

LE DOYEN..... TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée.....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
»	FIESSINGER.
»	LOEPER.
»	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
»	GOSSET.
»	GRÉGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
»	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHEU.
Clinique de cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.....	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale.....	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	SANNIE.
»	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgic.
BARIETY	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) ..	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin) ..	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE	Urologie.
DELARUE	Anat. pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgic.
FUNCK	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS ..	Anat. pathologique.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.

MM.	
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOL	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathol. expérimentale
LENEGRE	Pathologie médicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MENEGAUX	Pathologie chirurgic.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgic.
PETIT-DUTAILLIS ..	Pathologie chirurgic.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgic.
SICARD	Pathologie chirurgic.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgic.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgic.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgic.

MM.	
LARDENNOIS	Pathologie chirurgic.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique Médicale.
BRULÉ	
CATHALA	
CHABROL	
CHEVALLIER	
DONZELOT	
HUGUENIN	
LAROCHE (Guy)	
LIÂN	
MOREAU	
PIÉDELIEVRE	
SÉZARY	
DUVOIR	
GASTINEL	

MM.	
BASSET	} Clinique Chirurgicale.
BROCC	
CADENAT	
GATELLIER	
DE GAUDART D'ALLAINES	
LEVEUF	
MOULONGUET	
MOURE	} Clinique Obstétricale.
QUENU	
ECALLE	
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé..	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR CHARLES AUBERTIN

Professeur de Thérapeutique à la Faculté

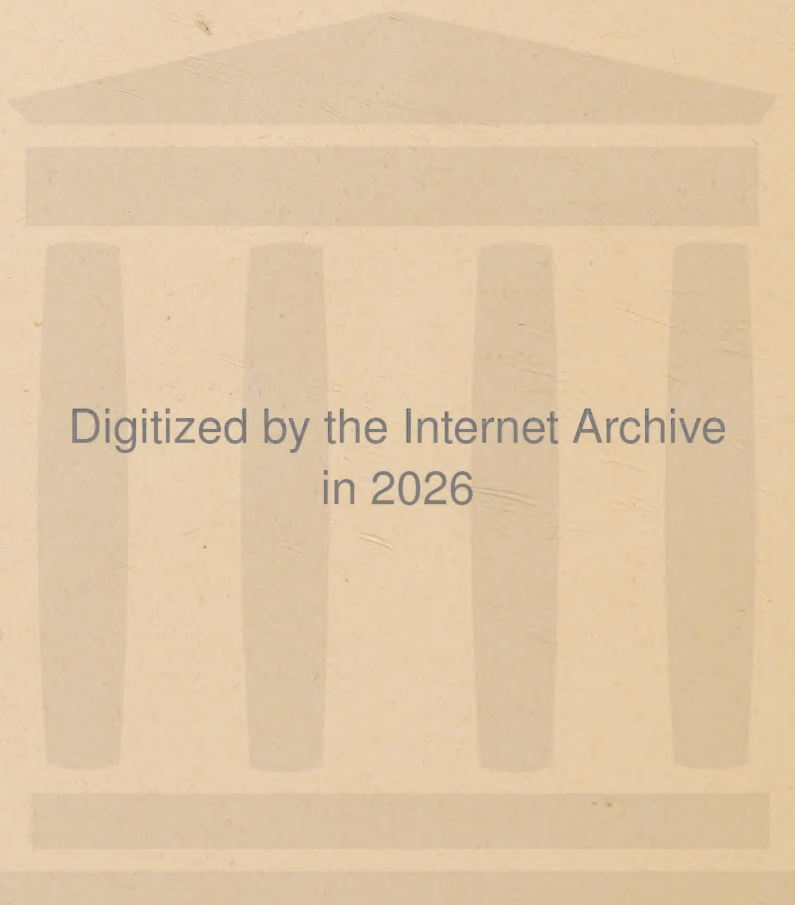
de Médecine de Paris

Médecin de la Pitié

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait l'honneur de présider cette
thèse, nous a inspiré ce travail et guidé
dans son élaboration, en témoignage de
gratitude pour la bienveillance qu'il
nous montre.*

A MANFRED GABE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SOMMAIRE

HISTORIQUE	9
ETIOLOGIE	15
ETUDE CLINIQUE	21
OBSERVATIONS	21
<i>Etude clinique du syndrome hémorragique</i>	29
Au cours de la grande hémopathie benzolique aiguë mortelle	29
Au cours des hémopathies benzoliques chro- niques caractérisées	31
Au cours des hémopathies benzoliques frustes et latentes	32
<i>Les stigmates hémorragiques au cours des hémopa- thies benzoliques</i>	37
A. Le temps de coagulation	37
B. La rétraction du caillot	41
C. Le temps de saignement	43
D. Les plaquettes sanguines	46
E. Le signe du lacet	50
<i>Les relations entre le syndrome hémorragique et les autres syndromes des hémopathies benzoli- ques</i>	55
Anémie et syndrome hémorragique	55
Syndrome hémorragique et nombre des globu- les blancs	56
VALEUR PRONOSTIQUE	59
TRAITEMENT	61
PROPHYLAXIE	63
CONCLUSIONS	65
BIBLIOGRAPHIE	69

neuf cas de purpura hémorragique survenus chez des ouvriers manipulant constamment le benzol.

La même année, en France, LENOIR et CLAUDE présentent à la Société médicale des hôpitaux des cas de purpura hémorragique dus incontestablement à une intoxication benzolique professionnelle.

BARKER (1910), médecin du JOHN HOPKINS HOSPITAL, à Baltimore, et SELLING (1910-11), dont le mémoire reste la description classique de l'intoxication benzolique dans ses manifestations sanguines, envisagent eux aussi, avant tout, l'allure du syndrome hémorragique.

Même après 1918, les multiples travaux consacrés à la question accordent une place de premier ordre aux manifestations hémorragiques et les mots purpura et hémorragie reviennent constamment dans les titres des diverses publications.

Cependant, l'importance de l'atteinte de la série rouge et de la série blanche n'avait pas échappé aux auteurs.

Déjà, QUINQUAUD (1879), insiste sur l'anémie marquée qui accompagne toutes les intoxications benzoliques.

Dans les observations de SANTESSON, de BARKER et de SELLING, l'anémie est manifeste et tous les auteurs qui, à leur suite, se sont penchés sur les malades atteints d'hémopathie benzolique, ont noté une baisse parfois considérable du nombre des globules rouges.

A l'heure actuelle, la notion de l'anémie benzolique est devenue banale et les enquêtes menées par les médecins inspecteurs d'usine n'ont fait que souligner l'importance de l'atteinte de la série rouge au cours des formes frustes, voire latentes de l'intoxication.

Les globules blancs sont également frappés par

le toxique et dès les premières numérations de sang pratiquées chez les sujets atteints de benzolisme sanguin, la notion d'une leucopénie apparut nettement. A l'époque où parurent les premières observations complètes de purpura hémorragique d'origine benzolique, les médecins et les chercheurs étaient fortement intéressés par le problème des leucémies.

Un an après la parution du mémoire de SEL-LING, KORANYI appliqua le nouveau toxique leucolytique au traitement des leucémies chroniques et put obtenir dans deux cas le retour à la normale du nombre des leucocytes. Les observations de BILLINGS, d'AUBERTIN et PARVU qui les premiers, en France, employèrent la nouvelle méthode, apportèrent une confirmation éclatante des vues de KORANYI. Un nouveau chapitre de l'étude physiopathologique du benzol était né, chapitre dont l'importance thérapeutique a certes été diminuée par les nombreux succès de la radiothérapie, mais qui n'en conserve pas moins une grande valeur théorique.

En effet, l'intérêt des troubles de l'équilibre leucocytaire au cours d'hémopathies diverses devint de plus en plus évident et on apprit à connaître des syndromes très graves, souvent mortels, où le trouble hématologique principal était constitué par une diminution notable du nombre des leucocytes, portant surtout sur les éléments granuleux. Ces hémopathies, d'origine toxique dans la grande majorité des cas, furent rangées par W. SCHULTZ, de Berlin, sous le nom d'agranulocytose.

La constance de la granulopénie au cours du benzolisme sanguin a fait placer les hémopathies benzoliques dans le cadre des syndromes agranulocytaires. Mais il nous paraît artificiel de vouloir à tout prix ranger les lésions sanguines si complexes, que détermine l'inhalation de benzol, dans le cadre

d'une maladie ou d'un syndrome. Tous les éléments du sang sont frappés par le benzol et si les lésions de telle ou de telle lignée prédominent dans certains cas, il est bien rare que l'examen attentif ne permette pas de montrer l'existence d'une atteinte globale de tous les éléments sanguiformateurs, qui a suggéré aux auteurs allemands le nom évocateur de panmyélophthisie.

Dans ces conditions, il peut paraître artificiel de vouloir isoler le syndrome hémorragique des autres syndromes sanguins que l'on observe au cours du benzolisme professionnel. Cette étude offre pourtant un certain intérêt tant diagnostique que pronostique.

Bien souvent les signes hémorragiques ouvrent le tableau de l'hémopathie benzolique. Dans certains cas il ne s'agit que de manifestations secondaires d'une affection dont la gravité réside ailleurs, mais par contre, on a rapporté des cas où les hémorragies étaient inquiétantes par elles-mêmes. Des stigmates hémorragiques existent souvent même lorsque les lésions ne sont pas assez avancées pour réaliser une maladie cliniquement apparente.

L'apparition ou l'aggravation d'un syndrome hémorragique au cours d'une hémopathie benzolique aggrave toujours son pronostic et le retour à la normale, sans avoir la valeur pronostique d'une formule leucocytaire satisfaisante constitue néanmoins un bon test d'amélioration.

Il nous paraît donc abusif de reléguer le syndrome hémorragique au second plan, tendance qui se manifeste dans certaines communications récentes où l'appellation d'hémopathie benzolique se trouve remplacée par celui d'anémie.

La fréquence des signes d'anémie au cours du benzolisme sanguin est incontestable, mais ces si-

gnes anémiques sont loin de constituer l'essentiel de la maladie comme le montre d'ailleurs la rareté des formes anémiques pures.

Il serait peut-être préférable d'adopter définitivement le terme général d'hémopathie benzolique car toutes les formes cliniques de la maladie ne constituent que la prédominance d'un des trois grands syndromes dont elle est faite.

C'est en nous inspirant de ces données que nous avons tenté une étude du syndrome hémorragique au cours des hémopathies benzoliques. Les observations que nous rapportons et celles que nous avons recueillies dans la littérature montrent l'intrication du purpura, de l'anémie et de la leucopénie ; toute tentative d'étude isolée de l'un de ces syndromes a quelque chose d'artificiel et c'est dans le cadre de l'affection qu'il faudra placer les différents troubles observés afin de les estimer à leur juste valeur.

ETIOLOGIE

La cause déterminante des hémopathies benzoliques est le benzène, type des carbures aromatiques, de formule brute C^6H^6 .

Ses propriétés dissolvantes et sa volatilité (point d'ébullition 80° , à la pression atmosphérique) expliquent la faveur dont il jouit dans un grand nombre d'industries, mais cette volatilité, jointe à ses propriétés toxiques constitue également son inconvénient majeur au point de vue médical.

Le benzène chimiquement pur, produit ultime du raffinage des goudrons de houille, n'est que rarement employé. C'est lui qui est responsable des accidents sanguins observés à l'occasion de l'essorage du pyramidon et de diverses autres opérations pharmaceutiques.

Les autres industries, pour la plupart, utilisent des produits dont le raffinage est plus ou moins poussé et que l'on range sous les noms de benzol brut et benzol raffiné et lavé. Leur composition est loin d'être définie : en effet, le benzol brut renferme, à côté du benzène et de ses homologues, des carbures polycycliques et de nombreux composés hétérocycliques en proportions variables. Les impuretés sont elles-mêmes toxiques et exercent leur rôle nocif à côté du rôle majeur du benzène ; on peut dire qu'un benzol est d'autant plus toxique qu'il est moins purifié.

Signalons à ce propos, que les produits de raffinage des pétroles qu'une nomenclature abusive,

utilisée surtout dans les pays de langue allemande, désigne sous le nom de benzène ou benzine, sont loin d'avoir le rôle nocif des carbures benzéniques. CHAMBOVET, signale de petits troubles chez les ouvriers ayant à manipuler ces produits, mais leur toxicité (KOHN-ABREST, LAUNOY et LÉVY-BRUHL) est très inférieure à celle du benzène et ils ne déterminent jamais les grands accidents sanguins imputables à celui-ci.

Les cliniciens et les expérimentateurs sont d'accord pour attribuer au noyau benzénique lui-même les hémopathies que détermine le benzol.

Suivant leur origine, les intoxications benzoliques peuvent être rangées en trois groupes : intoxications professionnelles, accidentelles, médicamenteuses. A côté des intoxications professionnelles, les intoxications accidentelles ou médicamenteuses ne constituent que des raretés. On comprend facilement qu'une intoxication accidentelle massive ne puisse réaliser un syndrome déclenché habituellement par une absorption longtemps prolongée. Quant aux intoxications médicamenteuses, le contrôle hématologique qui est de règle dans le traitement de toute leucémie exclut pratiquement la possibilité d'une thérapeutique dépassant son but. C'est donc les hémopathies benzoliques professionnelles que nous aurons en vue dans notre travail.

C'est par la voie pulmonaire que le toxique pénètre dans l'organisme des ouvriers qui manipulent les produits benzoliques. Au cours de manipulations industrielles telles que le collage des vêtements de caoutchouc, le vernissage, l'héliogravure, une évaporation importante de benzol est à peu près inévitable. L'absorption du benzène est malheureusement très facile. D'après LEHMANN, l'organisme humain retient de 80 à 84 % du benzol de l'atmosphère et

cette absorption prolongée pendant de nombreuses heures par jour finit par équivaloir à une administration importante de toxique. Cette pénétration presque exclusivement aérienne fait comprendre l'intérêt d'une prophylaxie générale dont les éléments essentiels sont la bonne ventilation et la diminution de la teneur en benzène du solvant utilisé.

L'absorption cutanée est insignifiante, même chez les ouvriers qui ont souvent leurs mains plongées dans le benzol.

L'absorption digestive est facile malgré l'intolérance gastrique, mais elle n'intervient pratiquement pas dans les hémopathies benzoliques professionnelles qui sont donc des intoxications par inhalation.

C'est dans les professions où les manipulations de benzène jouent un rôle important que nous rencontrerons les hémopathies benzoliques.

L'industrie du caoutchouc se classe en tête ; le collage des imperméables, des chaussures en caoutchouc, le vernissage des ailes d'avion, l'industrie des pneumatiques fournissent un nombre impressionnant d'accidents sanguins souvent graves. La teinturerie, le dégraissage, le nettoyage à sec, fournissent également un contingent important d'hémopathies benzoliques. L'imprimerie, la miroiterie, l'héliogravure utilisent des mélanges d'hydrocarbures souvent très riches en benzol. Certaines industries chimiques et pharmaceutiques employant soit du benzol, soit des produits benzoliques, exposent les ouvriers à l'hémopathie.

D'une manière générale, il y a possibilité d'hémopathie toutes les fois que la manipulation du benzol se fait autrement qu'en vase clos.

Les aspects si divers que réalisent les hémopathies benzoliques en clinique s'opposent à la cause

déterminante toujours la même, ce qui fait soupçonner d'emblée l'importance que jouent des facteurs individuels qui font que le même toxique frappe d'une façon particulièrement intense telle ou telle lignée des éléments sanguiformateurs.

On ignore la nature de ces facteurs individuels, ils ne tiennent ni à la race, ni à la famille, car dans une observation particulièrement saisissante de P. E.-WEIL, quatre frères et sœurs travaillant dans le même atelier sont atteints de lésions sanguines bien différentes. L'un d'eux, a fait une anémie hyperchrome rappelant de très près l'anémie de Biermer, le deuxième fait une petite anémie hypochrome avec neutropénie, la troisième présente une leucopénie légère et latente sans signes fonctionnels, tandis que le sang de la quatrième est sensiblement normal.

C'est à partir de faits semblables que P. E.-WEIL a créé la notion de sol hématique, notion dont l'exactitude semble hors de doute sans qu'on puisse dire à l'heure actuelle quels sont les facteurs qui jouent dans le déterminisme d'aspects si divers.

D'une manière générale, les représentants du sexe féminin semblent beaucoup plus sensibles au benzol ; le jeune âge joue également un rôle favorisant, le maximum de sensibilité se plaçant vers la puberté. La misère physiologique, les tares antérieures, infectieuses ou toxiques, la grossesse, tout ce qui diminue l'état de résistance du sujet, favorise l'éclosion de l'hémopathie.

D'autres hémopathies toxiques sont caractérisées par la même importance des facteurs individuels, ce sont les hémopathies radiothérapiques, arséno-benzoliques, auriques, qui se rapprochent toutes des hémopathies benzoliques. Elles sont égale-

ment plus fréquentes dans le sexe féminin, nouvelle justification de l'hypothèse de P. E.-WEIL.

Des travaux récents ayant trouvé leur sanction thérapeutique dans l'administration de vitamine C aux malades atteints d'hémopathie benzolique, ont mis en valeur l'existence d'une carence ou d'une précarence en vitamine C, ainsi qu'en vitamines voisines (P et K), au cours de ces affections. Sans qu'il soit encore possible d'assigner à cette carence sa place exacte dans la pathogénie de la maladie, il nous semble intéressant de noter que l'hémopathie benzolique peut revêtir l'aspect du scorbut comme en témoigne notamment une observation rapportée par CATHALA. On a même proposé la recherche systématique d'une carence en vitamine C, chez tous les ouvriers atteints ou suspects de benzolisme sanguin.

Nous terminerons l'exposé de ces données étiologiques en insistant sur le temps de latence essentiellement variable qui sépare le début de l'intoxication de l'éclosion des premiers accidents. Le délai d'apparition des signes d'intoxication peut varier de quelques semaines à de nombreuses années sans qu'on puisse expliquer cette variabilité de la période pendant laquelle l'organisme semble s'accommoder de doses parfois fortes du toxique.

Il est à noter, que bien souvent les accidents semblent précipités dans leur apparition par un épisode grippal ou une angine.



ÉTUDE CLINIQUE

L'étude clinique du syndrome hémorragique au cours des hémopathies benzoliques que nous tentons d'esquisser dans ces pages est basé sur quarante observations.

Les cas rapportés dans les observations 35, 36 et 37 ont été suivis par nous dans le service de notre Maître le Professeur Ch. AUBERTIN. Les autres observations ont été recueillies dans la littérature.

Nous avons également utilisé, en ce qui concerne les formes latentes et frustes de l'intoxication benzolique, les conclusions des enquêtes menées par TARA d'une part, P. E.-WEIL, S. PERLÈS et ASCHKENASY d'autre part et ROUBINET, auprès d'ouvriers et d'artisans exposés à l'intoxication benzolique.

Nous résumons ci-après les observations.

1. — SELLING. A... N... Jeune fille de 14 ans. Durée de l'intoxication : 3 mois. Signes cliniques : céphalée, anorexie, syncope, purpura, douleurs abdominales, vomissements. Examen du sang : G.R. : 4.900.000. — Hb. 54. — G.B. : 4.400. — Coagulation : 6 min. $\frac{1}{2}$. — Rétraction du caillot : diminuée. — Plaquettes : 104.000. — Evolution : guérison.

2. — SELLING. F... C... Jeune fille de 14 ans. Durée de l'intoxication : 5 mois. Signes cliniques : purpura, douleur thoraco-abdominale. Examen de sang : G.R. : 2.000.000. — Hb. : 37. — G.B. : 560. — Poly neutro : 16. — Eosino : 2. — Rétraction du caillot : nulle. — T.S. : indéfini (plus de 48 heures). — Plaquettes : 2.500. — Evolution : mort. — Autopsie : état aplastique de la moelle.

3. — SELLING. N... W... Jeune fille de 16 ans. Signes cliniques : ecchymoses, hémorragies gingivales et pharyngées,

épistaxis. Examen de sang : G.R. : 1.090.000. — Hb. : 11. — G.B. : 480. — Poly neutro : 3. — Hématies nucléées : mégakloblastes : 1, normoblaste : 0. — Coagulation : 4 min. $\frac{1}{2}$. — Rétraction du caillot : nettement diminuée. — Plaquettes : 0. — Evolution : mort.

4. — P. E.-WEIL, LEHMANN. Obs. 1 : Ouvrier de 26 ans. Durée de l'intoxication : 3 ans. Signes cliniques : fatigue, essoufflement, pâleur. Examen de sang : G.R. : 1.860.000. — Hb. : 65. — Val. Glob. : 1,6. — G.B. : 3.000. — P. neutro : 50. — Eosino : 4. — Coagulation : 10 min. — Rétraction du caillot : nulle. T.S. : 6 min. — Plaquettes : 60.000. Lacet : présent, très net. Evolution : mort.

5. — P. Emile-WEIL, LEHMANN. Obs. 2 : Ouvrier de 20 ans. Durée de l'intoxication : 3 ans. Signes cliniques : fatigue, dyspnée, amaigrissement. Examen de sang : G.R. : 4.570.000. — Hb. : 80. — Val. Glob. : 0,85. — G.B. : 3.600. — Poly neutro : 61. — Eosino : 2. — Plaquettes : 380.000. — Pas de troubles de la crase sanguine. Evolution : amélioration.

6. — P. Emile-WEIL, LEHMANN. Obs. 3 : Ouvrier de 24 ans. Durée de l'intoxication : 2 ans. Pas de troubles fonctionnels. Examen de sang : G.R. : 3.860.000. — Hb. : 90. — Val. Glob. : 1,1. — G.B. : 4.000. — Poly neutro. : 67. — Pas de tendance hémorragique. Etat général satisfaisant.

7. — P. Emile-WEIL, BENZAQUEN. Obs. 1 : Homme de 26 ans. Durée de l'intoxication : 3 ans. Signes cliniques : fatigue, céphalée, dyspnée, palpitations, gingivorrhagies, ecchymoses, pâleur. Examen hématologique : G.R. : 1.580.000. — Hb. : 40. — Val. Glob. : 1,2. — G.B. : 1.400. — Neutro. : 49. — Eosino. : 12. — Coagulation : 7 et 9 min. — Rétraction du caillot : nulle. — T.S. : 16 et 7 min. $\frac{1}{2}$. — Plaquettes : 20.000. — Lacet : présent, faible. — Evolution : amélioration. — Myélogramme : aspect végétant.

8. P. Emile-WEIL, BENZAQUEN. Obs. 2 : Femme, 32 ans. Durée de l'intoxication : 6 mois. — Signes cliniques : fatigue, essoufflement, anorexie, pâleur. Sang : G.R. : 3.950.000. — Hb. : 75. — Val. Glob. : 0,94. — G.B. : 2.600. — Poly neutro. : 60. — Eosino. : 3. — Métamyélocytes : 1. — Coagulation : 7 et 9 min. — Rétraction du caillot : nulle et faible. — T.S. : 2 min. — Plaquettes : 400.000. — Lacet : présent, fort. N'entre pas à l'hôpital.

9. BOULIGNAT. Jeune fille de 14 ans. Durée de l'intoxication : un an. Signes cliniques : asthénie, stomatite, hémorragies diverses, pétéchies, pâleur, fièvre élevée. Sang : G.R. : 1.460.000. — Hb. : 35. — G.B. : 800. — Neutro. : 31. — Myélocytes : 9. — Coagulation : 20 minutes. — Rétraction du caillot : nulle et faible. — T.S. : 2 min. — Plaquettes : 80.000. Lacet : absent. Evolution : mort.

10. FLANDIN, ROBERTI. Femme de 27 ans. Signes cliniques : urticaire, nauséuse, métrorragies et hémorragies diverses, ecchymoses, fièvre. Sang : G.R. : 2.110.000. — Hb. : 20. — G.B. : 1.680. — Neutro. : 3. — Eosino. : 1. — Myélocytes : 2. — Coagulation : 6 min. — Rétraction du caillot : nulle. — T.S. : plus d'une heure $\frac{1}{2}$. Evolution : aggravation de l'anémie et mort. Autopsie : moelle osseuse : nombreux mononucléaires, polynucléaires très rares, myélocytes rarissimes.

11. MERKLEN, ISRAËL. Obs. 1 : Femme, 18 ans. Signes cliniques : ecchymoses, gingivorrhagies, asthénie. Sang : G. R. : 2.500.000. — Hb. : 60. — Val. Glob. : 1,2. — G.B. : 3.000. — Neutro. : 42. — Myélocytes : 6. — Pas d'hématies nucléées. — Coagulation : plasmatique, une heure. — T.S. : 5 min. — Plaquettes : 3.800. Lacet : présent, fort. Evolution : amélioration.

12. MERKLEN, ISRAËL. Obs. 2 : Homme, 20 ans. Durée de l'intoxication : 4 mois. Signes cliniques : asthénie, anorexie, épistaxis, amaigrissement. Sang : G.R. : 3.960.000. — Hb. : 70. — Val. Glob. : 0,9. — G.B. : 2.700. — Poly. neutro. : 60. — Myéloblastes : 1. — Coagulation : 10 min. — T.S. : 5 min. — Plaquettes : 8.800. — Lacet : absent. — Evolution : amélioration relative.

13. MERKLEN, ISRAËL. Obs. 3 : Femme de 19 ans. Signes cliniques : taches purpuriques, fièvre légère. Sang : G. R. : 3.550.000. — Hb. : 80. — Val. Glob. : 1,1. — G.B. : 7.400. — Neutro. : 49. — Myélocytes : 1. — Coagulation : 16 min. — T.S. : 2 m. $\frac{1}{2}$. — Plaquettes : 120.000. — Lacet : absent. — Evolution : amélioration partielle.

14. MERKLEN, ISRAËL. Obs. 4 : Femme de 23 ans. Durée de l'intoxication : 6 mois. Signes cliniques : asthénie, ecchymoses, amaigrissement, règles avancées, légère fièvre. Sang : G.R. : 4.280.000. — Hb. : 85. — Val. Glob. : 1. — G.B. : 8.600. — Neutro. : 37. — Coagulation : 8 min. — T.S. : 4 min. — Plaquettes : 99.200. — Lacet : absent. Evolution : guérison apparente.

15. MERKLEN, ISRAËL. Obs. 5 : Femme de 23 ans. Durée de l'intoxication : 4 mois. — Signes cliniques : ecchymoses, épistaxis, asthénie, amaigrissement. Sang : G.R. : 3.470.000. — Hb. : 80. — Val. Glob. : 1,17. — G.B. : 5.000. — Neutro. : 60. — Coagulation : 12 min. — T.S. : 3 min. — Plaquettes : 4.400. — Lacet : absent. — Evolution : amélioration, puis rechute.

16. MERKLEN, ISRAËL. Obs. 6 : Femme de 25 ans. Durée de l'intoxication : 4 mois. Signes cliniques : purpura, épistaxis, gingivorragies, règles plus abondantes depuis quelques mois, asthénie. Sang : G.R. : 4.050.000. — Hb. : 82. — Val. Glob. : 1. — G.B. : 7.700. — Neutro. : 43. — Myélocytes : 1. — Coagulation : 10 min. — T.S. : 3 min. — Plaquettes : 230.000. — Lacet : absent. Evolution : amélioration rapide.

17. MERKLEN, ISRAËL. Obs. 7 : Homme. Durée de l'intoxication : 5 mois. Signes cliniques : céphalée, éblouissements, épistaxis, ecchymoses. Sang : G.R. 4.500.000. — Hb. : 70. — Val. Glob. : 0,77. — G.B. : 6.800. — Neutro. : 71. — Myélocytes : 3. — Coagulation : 2 min. — T. S. : 3 min. — Plaquettes : 47.200. Lacet : absent.

18. RIVET, GUÉDÉ. Femme enceinte, 27 ans. Signes cliniques : hémorragies diverses, pétéchies, ecchymoses. Sang : G.R. : 1.625.000. — Hb. : 45. — G.B. : 2.200. — Coagulation : plasmatique en 21 min. — Rétraction du caillot : nulle. — T. S. : 11 min. $\frac{1}{2}$. — Plaquettes : 41.000. — Lacet : présent. — Evolution : aggravation, mort.

19. LAIGNEL-LAVASTINE, Robert LÉVY, DESOILLE. Femme, 19 ans. Signes cliniques : hémorragies diverses, pétéchies, fièvre. Sang : G.R. : 2.120.000. — Hb. : 40. — Val. Glob. : 1,06. — G.B. : 12.000. — Neutro. : 32. — Coagulation : 17 min. — Rétraction du caillot : nulle. — T.S. : normal. — Plaquettes : très diminuées. Lacet : discret. Evolution : aggravation, mort. Autopsie : moelle aplastique.

20. TZANCK, DREYFUS, JAIS. Homme, 39 ans. Durée de l'intoxication : 13 ans. Signes cliniques : fièvre, stomatite, pétéchies. Sang : G.R. : 2.610.000. — Hb. : 60. — Val. Glob. : 1,15. — G. B. : 27.000. — Neutro. : 4. — Eosino. : 0. — Coagulation : 9 min. (seringue). — Rétraction du caillot : nulle. — T.S. : 17 min. — Plaquettes : 100.000. — Lacet : présent. Myélogramme : cellules indifférenciées : 63, myélocytes : ra-

res, polynucléaires : très rares, mononucléaires : abondance normale.

21. FAURE-BEAULIEU, LÉVY-BRUHL. Femme, 40 ans. Durée de l'intoxication : 12 ans. Signes cliniques : nausées, lipothymies, métrorragies, épistaxis, purpura, trépidation épileptoïde bilatérale. Sang G.R. : 1.200.000. — Hb. : 60. — G.B. : 2.500. — Neutro. : 40. — Eosino. : 2. — Myélocyte : 1. — Hématie nucléée : 1. — Coagulation : 2 heures. — Evolution : amélioration tardive.

22. CAIN, CATTAN, HERTZ. Obs. 1 : Femme, 42 ans. Durée de l'intoxication : 6 mois. Signes cliniques : purpura, hémorragies diverses, céphalée, douleurs lombaires et oculaires. Sang : G.R. : 2.800.000. — Hb. : 70. — Val. Glob. : 1,13. — G.B. : 3.000. — Neutro. : 82,5 — Eosino. : 0,5. — Coagulation : 20 min. — Caillot rétractile. — T.S. : 18 min. $\frac{1}{2}$. — Plaquettes : 300.000. — Lacet : présent, net. — Evolution : aggravation rapide, splénectomie, mort.

23. CAIN, CATTAN, HERTZ. Obs. 2 : Homme, 41 ans. Durée de l'intoxication : 12 ans. Signes cliniques : asthénie, troubles digestifs, hémorragies diverses, notamment oculaires. Sang : G.R. : 2.535.000. — Hb. : 60. — Val. Glob. : 1,8. — G.B. : 4.400. — Neutro. : 27. — Hématies nucléées : présence. — Coagulation : 9 min., plasmétique. — Rétraction du caillot : minime. — T.S. : 6 min. $\frac{1}{2}$. — Plaquettes : 58.000. — Lacet : présent. — Evolution : aggravation rapide et mort après splénectomie.

24. CATHALA, BOLGERT, GRENET. Homme de 38 ans. Durée de l'intoxication : 8 ans. Signes cliniques : asthénie, anorexie, stomatite, purpura, gonflement du genou droit. Sang : G.R. : 2.940.000. — Hb. : 65. — G.B. : 10.000. — Neutro. : 63. — Eosino. : 1. — Coagulation : 8 min. — Rétraction du caillot : partielle. — T.S. : 3 min. — Lacet : présent. — Evolution : guérison.

25. KERN. Homme, 58 ans. Durée de l'intoxication : plusieurs semaines. Signes cliniques : pétéchies, mélaena, gingivorragies, hématome fessier après injection musculaire, paralysie spastique des quatre membres, somnolence marquée. Sang : G.R. : 3.400.000. — G.B. : 8.400. — Coagulation : 13 min. — T.S. : 6 min $\frac{1}{2}$. — Plaquettes : 8.400. — Lacet : très net. — Evolution : amélioration, guérison.

26. LAMY, KISSEL, PIERQUIN. Obs. 1 : Femme, 44 ans. Durée de l'intoxication : 11 ans. Signes cliniques : céphalée, anorexie, pâleur, amaigrissement, épistaxis, ecchymoses, fièvre. Sang : G.R. : 1.560.000. — Hb. : 56. — Val. Glob. : 1,14. G.B. : 1.800. — Neutro. : 16. — Hématies nucléées : 2. — Coagulation : 10 min. — T.S. : 5 min. — Lacet : présent. Evolution : mort. Moelle : aplasie, forte réaction plasmocytaire.

27. LAMY, KISSEL, PIERQUIN. Obs. 2 : Femme, 55 ans. Durée de l'intoxication : 17 ans. Signes cliniques : pâleur, œdèmes, dyspnée, vertiges, ecchymoses, pétéchies, ulcérations gingivales. Sang : G.R. : 1.890.000. — Hb. : 40. — Val. Glob. : 1,66. — G.B. : 1.600. — Neutro. : 19. — Myélocytes : 2. — Coagulation : 10 min. — T.S. : 10 min. — Plaquettes : 50.000. — Lacet : présent. Evolution : mort. Moelle : aplasie, présence de cellules plasmocytaires et de proérythroblastes jeunes.

28. LAMY, KISSEL, PIERQUIN. Obs. 3 : Femme, 49 ans. Durée de l'intoxication : 5 ans. — Signes cliniques : pâleur, dyspnée, fièvre, ecchymoses, pétéchies, ulcérations gingivales. Sang : G.R. : 400.000. — Hb. : 16. — Val. Glob. : 2,02. — G.B. : 2.200. — Neutro. : 36 — Cell. de Turck : 1. — Normoblastes : 3. — Coagulation : 12 min. — T.S. : 12 min. — Plaquettes : 60.000. — Lacet : présent. — Evolution : mort. Moelle : aplasie, présence de cellules plasmocytaires et de proérythroblastes.

29. LAMY, KISSEL, PIERQUIN. Obs. 4 : Femme, 20 ans. Durée de l'intoxication : 5 ans. Signes cliniques : pâleur, œdèmes, vertiges, purpura. Sang : G.R. : 1.160.000. — Hb. : 32. — Val. Glob. : 1,34. — G.B. : 2.400. — Neutro. : 60. — Eosino. : 4. — Coagulation : 11 min. — T.S. : 4 min. — Plaquettes : 110.000. — Lacet : présent. — Evolution : mort. Moelle : hypoplasie, diminution des granulocytes, réaction érythro et proérythroblastique.

30. LAMY, KISSEL, PIERQUIN. Obs. 5 : Femme, 42 ans. Durée de l'intoxication : 18 ans. Signes cliniques : pâleur, œdèmes, vertiges, ecchymoses. Sang : G.R. : 3.040.000. — Hb. : 55. — Val. Glob. : 0,9. — G.B. : 5.400. — Neutro. : 34. — Eosino. : 8. — Normoblastes : 9. — Coagulation : 11 min. — T.S. : 7 min. — Lacet : présent. — Evolution : tendance à la guérison. Moelle : diminution des éléments granuleux, réactions érythro et proérythroblastiques.

31. LAMY, KISSEL, PIERQUIN. Obs. 6 : Femme, 20 ans. Durée de l'intoxication : 2 ans. Signes cliniques : pâleur, amaigrissement, ecchymoses, pétéchie. — Sang : G. R. : 2.860.000. — Hb. : 68. — Val. Glob. : 1,18. — G.B. : 2.940. — Neutro. : 53. — Eosino. : 6. — Cell. de Turck : 3,5. — Coagulation : 10 min. — T.S. : 4 min. — Lacet : présent. — Evolution : guérison. Moelle : érythroblastose légère.

32. LAMY, KISSEL, PIERQUIN. Obs. 7 : Femme. Durée de l'intoxication : un an. Signes cliniques : fatigue, pâleur, anorexie, amaigrissement, hématurie, purpura. Sang : G.R. : 1.250.000. — Hb. : 20. — Val. Glob. 0,80. — G.B. : 2.000. — Neutro. : 33. — Eosino. : 4. — Cell. de Turck : 2. — T.S. : 7 min. — Lacet : présent. — Evolution : guérison. Moelle : érythroblastose.

33. LAMY, KISSEL, PIERQUIN. Obs. 8 : Femme, 47 ans. Durée de l'intoxication : 15 ans. Signes cliniques : pâleur, dyspnée, ecchymoses. Sang : G.R. : 4.220.000. — Hb. : 86. — Val. Glob. : 1,02. — G.B. : 3.800. — Neutro. : 59. — Eosino. : 10. — Coagulation : 10 min. — T.S. : 4 min. $\frac{1}{2}$. — Plaquettes : 180.000. — Lacet : présent. — Evolution : guérison. Moelle : érythroblastose légère.

34. LAMY, KISSEL, PIERQUIN. Obs. 9 : Femme, 32 ans. Durée de l'intoxication : 5 ans. Signes cliniques : fatigue, pâleur, épistaxis, melaena. Sang : G.R. : 4.050.000. — Hb. : 78. — Val. Glob. : 0,96. — G.B. : 4.900. — Neutro. : 56. — Eosino. : 5. — T.S. : 6 min. — Plaquettes : 150.000. — Lacet : présent. — Evolution : guérison. Moelle : érythroblastose légère.

35. AUBERTIN. La... S... Femme, 19 ans. Durée de l'intoxication : 18 mois. Signes cliniques : pâleur, asthénie, insomnie, « grippe », dans les antécédents immédiats, une ecchymose sous-palpébrale. Sang : G.R. : 1.670.000. — Hb. : 60. — Val. Glob. : 1,79. — G.B. : 300. — Neutro. : 32. — Eosino. : 1. — Leucoblastes : 2. — Leucoblaste basophile : 1. — Monoblaste : 1. — Coagulation : 30 min. — Sédimentation presque complète des globules. — Caillot irrétractile. — T.S. : 17 min. Plaquettes : 124.000. — Lacet : absent. — Evolution : amélioration lente.

36. AUBERTIN. Ch... M... Femme, 40 ans. Durée de l'intoxication : 11 ans. Signes cliniques : asthénie, épistaxis, ano-

rexie, insomnie, pâleur, aspect bouffi, amaigrissement, rate palpable, fièvre à 40° pendant 6 jours. Sang : G.R. : 1.440.000. — G.B. : 2.750. — Neutro. : 62. — Eosino. : 2. — Normoblaste : 0,5. — Coagulation : 34 minutes, sédimentation. T.S. : 3 min. Lacet : présent. — Evolution : amélioration lente.

37. AUBERTIN. Vi... M... Femme, 30 ans. Durée de l'intoxication : 17 ans. Signes cliniques : fatigue, nervosité, ecchymoses faciles, anorexie, règles en avance depuis plusieurs mois, cinq poussées d'angine (fièvre), pâleur, métrorragies, épistaxis. Sang : G.R. : 3.410.000. — Hb. : 70. — Val. Glob. : 1. — G.B. : 10.950. — Neutro. : 73,5. — Eosino. : 0,5. — Monoblaste : 0,5. — Cell. de Turck : 1. — Coagulation : 17 min. Caillot irrtractile. — T.S. : 3 min. — Plaquettes : 51.000. — Lacet : présent, très net. Evolution : amélioration nette.

38. DEROBERT. Femme, 25 ans. Durée de l'intoxication : 5 mois. Signes cliniques : métrorragies, épistaxis, ecchymoses, pâleur, asthénie, fièvre à 40°. Sang : G.R. : 950.000. — G.B. : 1.400. — Neutro. : 4. — Eosino. : 2. — Cell. de Turck : 2. — Coagulation plasmatique après 27 min. — T.S. : 4 min. $\frac{1}{2}$. — Plaquettes : 25.000 — Lacet : présent, fort. — Evolution : mort rapide. Autopsie : moelle aplastique.

39. DUVOIR, POLLET, KREISS, GREEN. Artisan, 49 ans. Durée de l'intoxication : 4 ans. Signes cliniques : stomatorragies, asthénie, pâleur, fièvre à 38° ; ultérieurement : hémorragie labyrinthique. Sang : G.R. : 1.575.000. — G.B. : 2.400. — Neutro. : 30. — Eosino. : 1. — Ultérieurement : aggravation de la leucopénie et de l'anémie. — Coagulation : 9 min. puis 13 min. — T.S. : 22 min. puis 24 min. — Plaquettes : 100.000. — Evolution : mort en un mois.

40. GOUNELLE, DUMAS. Femme, 23 ans. Durée de l'intoxication : 4 mois. Signes cliniques : (hospitalisée pour hémorragies gingivales et cutanées). 10 mois plus tard : pâleur, troubles digestifs, plus d'hémorragie cutanée, mais métrorragies. 18 mois après le début : pâleur, asthénie. Sang : G.R. : 4.560.000, puis 4.340.000. — Hb. : 85, puis 76. — Val. Glob. : 0,93, puis 0,88. — G.B. : 8.000, puis 6.200. — Coagulation : 5 min. — T.S. : 2 min. $\frac{1}{2}$. — Plaquettes : 60.200. — Lacet : présent après 5 minutes.

ÉTUDE CLINIQUE DU SYNDROME HÉMORRAGIQUE

AU COURS DE LA GRANDE HÉMOPATHIE BENZOLIQUE,
AIGUË, MORTELLE

Sur les observations que nous avons rapportées ci-dessus, 14 rentrent dans ce cadre, ce sont les observations 2, 3, 9, 10, 18, 19, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 38, 39.

La similitude de tous ces cas nous dispense presque d'une description clinique. Résumons-en néanmoins les principaux caractères :

Dans la très grande majorité des cas : 12 fois sur 14, il s'agit de femmes, relativement jeunes et cette prédominance nette de l'atteinte grave dans le sexe féminin sur des observations prises au hasard ne manque pas de souligner ce que nous avons énoncé à propos des causes favorisantes.

A côté des signes fonctionnels habituels des hémopathies benzoliques : céphalée, anorexie, pâleur, amaigrissement, fièvre, dyspnée, vertiges, œdèmes, la presque totalité de ces malades présentent des phénomènes hémorragiques.

Les hémorragies cutanées existent presque toujours (sauf dans l'observation 39) ; ce sont tantôt des pétéchies prédominant aux membres inférieurs, sur l'abdomen, sur les flancs, les bras, tantôt des ecchymoses de taille variable. La face est en général respectée.

Bien souvent ces hémorragies, première manifestation apparente de la maladie, ont été l'occasion de la première consultation ; dans d'autres cas, leur apparition accompagnait des signes fonctionnels et généraux plus inquiétants et le malade les faisait passer au second plan.

Les hémorragies muqueuses sont, elles aussi, très fréquentes : épistaxis, plus ou moins abondantes ou gingivorragies, métrorragies chez la femme ou bien manifestations plus rares : hémorragies rétinienne, labyrinthiques, pharyngées, voire hémoptysies (Obs. 10).

Enfin, on peut rencontrer plus rarement des hémorragies viscérales diverses se traduisant par exemple par des hématémèses ou du mélaena et exceptionnellement des hémorragies cérébrales, méningées, pleurales ou péritonéales.

Dans certains cas, ces diverses manifestations hémorragiques n'ont eu qu'un intérêt diagnostique, mais dans d'autres cas, elles peuvent par leur abondance ou leur répétition aggraver l'anémie au point de devenir inquiétantes par elles-mêmes et de nécessiter un traitement local.

Ces hémorragies auxquelles s'associent des troubles de la crase sanguine que nous étudierons plus loin ne résument pas tout le tableau clinique. En effet, le toxique a frappé tous les éléments du sang, une anémie grave, hyperchrome en général et une granulopénie marquée sont les témoins de l'atteinte des lignées rouges et granuleuses.

L'évolution de ces formes aiguës se fait très souvent vers l'issue fatale malgré une thérapeutique active et c'est l'existence de ces cas graves qui impose des mesures énergiques dès que le diagnostic d'hémopathie benzolique est posé.

AU COURS DES HÉMOPATHIES BENZOLIQUES CHRONIQUES CARACTÉRISÉES

Ici, ce ne sont plus les cas aigus et mortels que nous envisageons mais les formes de moindre intensité évoluant souvent par poussées et susceptibles de rémissions, de guérison même.

Les signes hémorragiques tiennent là aussi une place importante dans un tableau fait par ailleurs de troubles digestifs : nausées, anorexie ; de signes d'anémie : asthénie, bourdonnements d'oreille, vertiges, dyspnée, souffles cardiaques et vasculaires.

Sur 26 cas de notre statistique qui entrent dans cette catégorie, 20 présentent des phénomènes hémorragiques, soit 77 %.

Les hémorragies cutanéomuqueuses sont d'une grande fréquence mais leur intensité est moindre que dans les cas graves. On observe souvent à l'examen de ces malades une éruption pétéchiale ou ecchymotique discrète alors que l'interrogatoire met en évidence des troubles menstruels tels que l'abondance excessive des règles ou quelques métrorragies.

Une certaine tendance aux ecchymoses provoquées est d'observation courante. Des gingivorrhagies, des épistaxis constituent dans ces cas comme dans ceux précédemment étudiés des manifestations hémorragiques souvent rencontrées.

Cet ensemble ne constitue jamais le tableau alarmant donnant une impression de gravité immédiate que nous avons signalé dans la catégorie précédente, toutefois une thérapeutique active s'impose

dans ces cas comme dans les autres, car l'aggravation subite est toujours possible et l'amélioration est souvent lente à obtenir.

AU COURS DES HÉMOPATHIES FRUSTES ET LATENTES

Une certaine imprécision accompagne fatalement les termes qui caractérisent les cas que nous envisageons maintenant car bien souvent le sujet absorbé par ses occupations ou peu soucieux de son état de santé ne prête pas attention à des phénomènes pathologiques qu'un interrogatoire serré peut permettre de révéler. Nous rangerons dans cette catégorie les résultats d'un certain nombre d'enquêtes menées auprès des travailleurs : ouvriers travaillant en usine et artisans travaillant en chambre ou dans de petits ateliers, le plus souvent mal ventilés, ces derniers étant bien plus encore que les ouvriers d'usine exposés à l'intoxication, le nombre d'heures de travail échappant à tout contrôle. Ces enquêtes furent menées soit systématiquement auprès des travailleurs en apparence bien portants, soit à propos de maladies sans relations avec l'hémopathie benzolique.

TARA (1937), examine 41 ouvriers travaillant dans les usines où ils avaient à manipuler habituellement des produits benzoliques et qui demandaient en raison d'affections diverses une prolongation de leur congé de maladie qui semblait exagéré, à ne considérer que l'affection reconnue. Il note la fréquence de symptômes fonctionnels, tels que la fatigue, la pâleur, plus rarement la céphalée et les vertiges. Les hémorragies spontanées étaient rares chez les sujets

de sexe masculin; les malades femmes accusaient souvent des ménorragies et des métrorragies que TARA n'hésite pas à classer parmi les signes révélateurs de l'hémopathie benzolique. La déperdition globulaire n'était que peu importante chez tous ces sujets, le chiffre des globules rouges oscillant entre 3 et 4 millions. Les globules blancs n'étaient en général que peu diminués. Quant aux troubles de la crase sanguine, nous reviendrons sur eux ultérieurement.

P. E.-WEIL, S. PERLES, ASCHKENASY (1937), ont examiné d'une manière très complète le sang circulant, la moëlle des os et la crase sanguine de 50 artisans façonniers en imperméables, bien portants en apparence, n'ayant pas interrompu leur travail.

Les conditions dans lesquelles cette enquête a été menée excluent l'existence d'hémorragies spontanées, cependant ces sujets étaient loin d'être normaux au point de vue hématologique.

En effet, dans 44 % des cas la leucopénie était nette, la neutropénie et l'éosinophilie existaient en général. Les hommes semblant prédisposés à l'éosinophilie, les femmes à la neutropénie.

L'anémie était indiscutable dans la moitié des cas, légèrement hyperchrome, elle était d'emblée hypoplastique comme le montrait l'absence des hématies granulo-filamenteuses.

Le myélogramme montrait dans un nombre important de cas (38 %), une tendance nette à l'aplasie qui pourrait peut-être expliquer la gravité des hémopathies benzoliques déclarées.

Les troubles de la crase sanguine étaient très fréquents et ceci s'oppose à l'absence d'hémorragies spontanées; nous reprendrons leur étude dans un chapitre spécial.

Cette enquête qui tire son intérêt des conditions où elle a été effectuée — travailleurs en apparence bien portants — ainsi que de la minutie de l'examen, montre clairement que les hémopathies benzoliques constituent un danger social réel et que des mesures énergiques de prophylaxie s'imposent.

ROUBINET (1939), examine 23 ouvriers et ouvrières considérés comme bien portants, ayant subi une visite médicale à l'embauchage, et travaillant dans des conditions d'hygiène à peu près satisfaisantes.

L'interrogatoire auquel ces sujets furent soumis montra dans 60 % des cas des troubles divers parmi lesquels les hémorragies, n'ayant d'ailleurs pas inquiété les sujets, figurent en bonne place.

Dans 47 % des cas, on note des hémorragies : gingivorragies, épistaxis, métrorragies, ménorragies.

D'ailleurs des signes nerveux fugaces tels que céphalée, vertiges, états ébrieux passagers existaient dans 34 % des cas.

Des nausées, des gastralgies, de l'asthénie s'étaient manifestées chez 1/4 des ouvriers examinés. Quant aux données de l'examen hématologique, une anémie légère existait dans 70 %, une anémie plus importante dans 17 % des cas.

La leucopénie était non moins fréquente chez ces ouvriers ; dans 34 % des cas, le nombre des leucocytes était au-dessous de 6.000 par mm³, dans 17 %, il était inférieur à 5.000. Une neutropénie légère existait dans 30 % des cas.

Les troubles de la crase sanguine seront analysés plus loin.

En somme, les hémorragies tiennent une place importante au cours des hémopathies benzoliques, quelle que soit leur gravité. Toutes les formes du

syndrome hémorragique peuvent être observées, mais la déperdition sanguine n'est que rarement inquiétante par son abondance ou par sa répétition et ne suffit en aucun cas à expliquer l'anémie des sujets. Dans un certain nombre de cas c'est pour des symptômes hémorragiques que le sujet se présente à l'examen médical. Dans d'autres cas les hémorragies, quelle que soit leur importance, ne constituent qu'un élément du tableau chargé de signes où l'on retrouve l'atteinte globale du sang par le benzène.



LES STIGMATES HÉMORRAGIQUES AU COURS DES HÉMOPATHIES BENZOLIQUES

Dans ce chapitre, nous étudierons les modifications des trois épreuves classiques : temps de saignement, temps de coagulation, signe du lacet au cours des hémopathies benzoliques.

L'étude de la rétraction du caillot et la numération des hématoblastes s'y joint tout naturellement.

Nous énoncerons les modifications observées au cours d'atteintes de gravité variable sans vouloir les entourer de considérations pathogéniques.

Il faut noter que la façon dont certaines des observations que nous avons recueillies ont été présentées par leurs auteurs ne permet pas de conclure à l'absence d'une modification pathologique d'un des signes énoncés, les auteurs ne spécifiant pas dans tous les cas si ce signe a été recherché ou s'il a été absent. Nous ne tiendrons donc compte que des résultats positifs ou négatifs explicitement formulés en considérant que les épreuves ont été normales dans les autres cas.

A) LE TEMPS DE COAGULATION

L'existence de troubles hémorragiques au cours des hémopathies benzoliques fait comprendre l'intérêt qui se rattache à l'étude de la coagulation sanguine.

Dans les observations que nous rapportons, la coagulation du sang a été étudiée surtout par prélèvement à l'aiguille et coagulation en tubes. Dans l'observation 20, les études de la coagulation ont été faites à la seringue. Tous les temps de coagulation de TARA ont été pris à la pipette ou sur lame. Nous adopterons 10 minutes comme durée normale de la coagulation en tube.

Au cours des hémopathies aiguës mortelles, le temps de coagulation dépasse 10 minutes dans 5 cas sur 14, soit 35 %. Notons que dans tous les cas, même lorsque le temps de coagulation s'est montré normal, le syndrome hémorragique clinique était évident, ce qui nous permet de nier l'existence d'un parallélisme absolu entre l'importance clinique des hémorragies et les troubles de la coagulation sanguine *in vitro*.

Au cours des cas graves, l'étude de la coagulation, tout intéressante qu'elle soit, ne fournit donc pas de renseignement décisif, la durée de la coagulation en tube pouvant être normale ou subnormale, alors qu'il existe un syndrome hémorragique des plus sérieux (Observations : 3, 10, 23, 26, 27, 29, 39). Dans trois cas (Observations 18, 23 et 38), la coagulation s'effectuait suivant le mode plasmatique.

Quelle est l'importance des troubles de la coagulation sanguine au cours des hémopathies chroniques caractérisées ?

Le temps de coagulation dépasse 10 minutes dans 8 cas sur 26, soit 35 %. Ce chiffre s'oppose à la fréquence des hémorragies cliniquement appréciables, que nous avons relevées dans 77 % des cas chez ces malades.

C'est ainsi que dans l'observation 16, on notait du purpura, des épistaxis, des gingivorragies, ain-

si qu'une augmentation nette de l'abondance des règles alors que le temps de coagulation était de 10 minutes.

Des ecchymoses, des gingivorragies sont signalées dans l'observation 7, le temps de coagulation était de 7 et 9 minutes.

Une éruption purpurique sans hémorragie viscérale existe dans l'observation 13 avec un temps de coagulation de 10 minutes.

A ces observations où le temps de coagulation se trouve en désaccord avec les signes cliniques, s'opposent au contraire les cas où les modifications du syndrome clinique et de la coagulation se font dans le même sens.

Dans l'observation 15, des ecchymoses, des épistaxis coïncident avec un temps de coagulation à peine allongé (12 minutes).

Dans l'observation 25, le syndrome hémorragique est plus important : pétéchies, gingivorragies, melaena, hématome fessier après injection intra-musculaire, l'auteur envisageant même l'hypothèse d'une hémorragie méningée, le temps de coagulation est de 13 minutes.

Dans l'observation 37, des ecchymoses, des épistaxis, des métrorragies coïncident avec un temps de coagulation de 17 minutes.

Nous retrouvons donc l'absence de parallélisme entre les signes hémorragiques et les troubles du temps de coagulation.

Cette discordance est encore soulignée par l'observation 35, où le syndrome hémorragique était des plus frustes (une ecchymose sous-palpébrale légère), alors que le temps de coagulation était très retardé : 30 minutes avec sédimentation à peu près complète des globules.

Dans 2 cas sur 26, la coagulation s'effectuait suivant le mode plasmatique.

Quant aux hémopathies frustes ou latentes n'ayant pas motivé une interruption de travail, nous considérerons les enquêtes déjà citées.

TARA note une coagulation sur lame de plus de 15 minutes dans 9 cas sur 41, soit 22 %, et un allongement dépassant 20 minutes dans 10 cas sur 41, soit 25 %. Cet auteur n'a pas étudié le mode de coagulation.

Dans l'étude de P. E.-WEIL et collaborateurs, le temps de coagulation est nettement allongé dans 21 % des cas, où il dépasse 15 minutes dans 2 tubes. Les auteurs notent une prédominance nette dans le sexe masculin : 28 % des hommes examinés présentaient des troubles de la coagulation contre 8 % des femmes. Rien n'est précisé sur le mode de coagulation.

Dans la statistique de ROUBINET portant sur 23 cas, il n'y a pas eu de modifications importantes du temps de coagulation.

D'une manière générale, le temps de coagulation ne suit donc pas rigoureusement les troubles cliniques et ceci, quelle que soit l'importance de l'hémopathie.

Certes, la coexistence d'un allongement du temps de coagulation et d'un syndrome hémorragique cliniquement perceptible ne saurait être considéré comme une coïncidence, mais il semble que des troubles de la crase sanguine autres que les modification de la coagulation peuvent être responsables du syndrome hémorragique dans bien des cas, ce qui permettrait de distinguer dans les hémorragies relatives ci-dessus certaines qui répondraient au type hémophilique : observations 19 et 38 parmi les cas aigus, et 13, 15, 36 et 37 parmi les

cas chroniques. D'autres correspondent à un type hémogénique ou à un type mixte.

Il n'en reste pas moins vrai que l'étude de la coagulation sanguine, pratiquée dans de bonnes conditions, en deux tubes, constitue un temps important de l'examen hématologique chez tout sujet supposé atteint de benzolisme sanguin.

B) RÉTRACTION DU CAILLOT

Au cours des hémopathies benzoliques graves, nous avons relevé des troubles de la rétraction du caillot dans 5 cas sur 14, soit 35 %.

Il s'agissait le plus souvent d'irrétectilité absolue du caillot.

Il faut noter que dans un certain nombre de cas aigus et mortels, l'irrétectilité ou la diminution nette de la rétraction coexistait avec un temps de coagulation normal ou subnormal.

C'est ainsi que dans l'observation 3 la rétraction était nettement diminuée malgré un temps de coagulation de 4 minutes $1/2$ (méthode non spécifiée).

Dans l'observation 10, l'irrétectilité du caillot s'oppose à un temps de coagulation de 6 minutes, pris en tube.

Dans l'observation 23 enfin, la coagulation se faisait en 9 minutes suivant le mode plasmatique, la rétraction du caillot était minime.

A l'opposé se placent les cas où l'irrétectilité du caillot et l'allongement du temps de coagulation vont de pair. C'est ainsi que dans l'observation 18 la coagulation s'effectuait suivant le mode plasma-

tique au bout de 21 minutes, la rétraction du caillot était nulle.

Dans l'observation 19, la coagulation se faisait en 17 minutes, là aussi il y avait irrétractilité complète.

Cependant, l'allongement du temps de coagulation et la rétraction du caillot sont loin d'être toujours parallèles ; ainsi, dans l'observation 22, le temps de coagulation est nettement allongé : 20 minutes alors que la rétraction du caillot est normale.

Au cours des hémopathies benzoliques chroniques caractérisées, nous avons noté des modifications de la rétraction du caillot dans 9 cas sur 26, soit 35 %.

Il est possible de classer ces 9 cas en deux groupes : les uns s'accompagnant d'une coagulation normale ou subnormale, les autres d'une coagulation retardée.

Dans l'observation 1, le temps de coagulation était de 6 minutes $1/2$, la rétraction du caillot était diminuée.

Dans l'observation 4, la coagulation était de 10 minutes, chiffre normal qui contraste avec l'irrtractilité du caillot. Il en est de même dans les observations 7, 8 et 20.

Dans l'observation 24, à un temps de coagulation de 8 minutes s'oppose une rétraction partielle du caillot.

Dans d'autres cas, l'irrtractilité du caillot va de pair avec un allongement du temps de coagulation. Ainsi, dans l'observation 35, le temps de coagulation de 30 minutes (coagulation plasmatique avec sédimentation complète des globules), s'accompagne d'une absence de rétraction.

Dans l'observation 36, temps de coagulation de 12 minutes dans le premier tube, une heure dans le second ; rétraction nulle dans les 2 tubes.

Dans l'observation 37, temps de coagulation : 17 minutes, irrétractilité absolue.

Notons que l'irrtractilité du caillot est fréquente chez les sujets ne présentant aucun autre trouble hématologique et que des causes extérieures telles que la composition du verre où le sang a été recueilli, influent beaucoup sur la rétraction du caillot. Il ne nous semble donc pas permis de tirer une conclusion quelconque.

Parmi les trois statistiques d'hémopathies frustes ou latentes, celles de TARA et de ROUBINET ne fournissent pas de données sur la rétraction du caillot.

P. E.-WEIL et ses collaborateurs notent une très grande fréquence de l'irrtractilité du caillot atteignant 82 %. L'émiettement du caillot se trouvant réalisé dans 50 % des cas. Ces modifications étant observées avec une égale fréquence dans les deux sexes.

C) LE TEMPS DE SAIGNEMENT

Les troubles du temps de saignement ont été notés par un assez grand nombre d'auteurs. Nous considérerons comme pathologique un allongement dépassant 5 minutes, tout en rangeant dans une catégorie spéciale les cas où cet allongement n'est que peu marqué.

Au cours des hémopathies benzoliques aiguës, mortelles, évoluant vers une issue fatale, nous avons

relevé un allongement du temps de saignement net dans 8 cas sur 14, soit 57 %. Dans un cas, soit 8 %, le temps de saignement était de 5 minutes.

L'étude comparée du temps de saignement et du temps de coagulation permet de répartir les cas que nous avons recueillis en quatre groupes.

Dans un premier groupe se classent les cas où les troubles du temps de saignement et ceux du temps de coagulation sont parallèles. C'est le cas des observations 9, 18, 22, 28.

Dans d'autres cas, le temps de coagulation est normal, le temps de saignement étant par contre pathologique : observations 10, 23, 27 et 39.

L'inverse peut avoir lieu : à un temps de coagulation allongé correspondant un temps de saignement normal : observations 19 et 38.

Malgré la gravité, deux cas ne présentaient que des modifications infimes de ces deux épreuves, ce sont les cas 26 et 29.

Quant aux hémopathies chroniques caractérisées, nous avons relevé un allongement du temps de saignement dans 9 cas sur 26, soit 35 %.

Là aussi, on peut en comparant temps de saignement et temps de coagulation, répartir les observations en quatre catégories. Dans certains cas, les deux épreuves sont pathologiques : 11, 12, 25, 35. Dans d'autres cas, plus nombreux, le temps de saignement et le temps de coagulation ne s'écartent pas sensiblement de la normale : observations 3, 14, 16, 17, 24, 31, 33.

D'autres fois, un temps de coagulation peu ou pas modifié s'oppose à un temps de saignement pathologique : observations : 4, 7, 20 et 30.

L'inverse a lieu : le temps de coagulation étant allongé, le temps de saignement est normal : observations : 13, 15, 36, 37.

Au cours de son enquête chez des ouvriers atteints d'hémopathie benzolique fruste ou latente, TARA note dans 11 cas sur 41, soit 27 %, un allongement du temps de saignement qui était supérieur à 6 minutes.

P. E.-WEIL, S. PERLÈS et ASCHKENASY constatent au contraire, que les modifications du temps de saignement sont rares, ils ne les trouvent que chez trois sujets, soit 6 % des cas.

ROUBINET aboutit au même résultat que les auteurs précités. Dans sa statistique, le temps de saignement est allongé chez quatre sujets sur 23, soit 17 %, la coagulation étant normale.

Il y a donc un certain désaccord entre les données fournies par le temps de saignement et celles qu'apporte l'étude du temps de coagulation, ceci aussi bien dans les cas graves que dans les cas évoluant vers l'amélioration. Ce fait n'a rien de surprenant, les deux épreuves explorant, somme toute, des fonctions différentes.

Certaines des observations où à un temps de saignement allongé et nettement pathologique s'oppose un temps de coagulation normal, montrent le type hémogénique au cours des hémopathies benzoliques ; ce sont parmi les cas aigus, les observations : 10, 23, 27 et 39, parmi les formes chroniques, les cas 4, 7, 20 et 30.

D'autres cas où les troubles des deux fonctions sont associés rentrent dans le cadre des maladies hémorragiques mixtes : 9, 18, 22 et 28 parmi les cas aigus, et parmi les cas chroniques : 11, 12, 25 et 35.

D) LES PLAQUETTES SANGUINES

Les études anatomiques ayant montré la sensibilité toute particulière des mégacaryocytes à l'égard du benzol, on comprend sans peine l'intérêt de l'étude des plaquettes sanguines au cours des hémopathies benzoliques, intérêt qui est encore accru du fait que les hématoblastes jouent un rôle des plus important dans la crase sanguine.

Cependant une certaine prudence est de rigueur dans l'interprétation des résultats, car on sait la fragilité particulière de ces éléments et les difficultés d'une numération exacte. Ce n'est donc que des modifications importantes, ou le nombre des plaquettes se trouve inférieur à 100.000 éléments par mm^3 que nous tiendrons compte dans notre étude.

Au cours des hémopathies benzoliques aiguës, graves, les plaquettes se sont montrées diminuées dans 11 cas sur 14, soit 78 %.

En comparant l'hypoplaquettose aux autres troubles de la crase sanguine en particulier à la rétraction du caillot et au temps de saignement, nous aboutissons à des résultats assez univoques.

D'une manière générale, l'hypoplaquettose va de pair avec une augmentation du temps de saignement et une diminution de la rétraction du caillot.

Une partie des 14 observations qui rentrent dans cette catégorie ne permet malheureusement pas la comparaison des trois éléments, soit que l'étude du temps de saignement, soit que la numération des plaquettes n'ait pas été faite.

Sur les cinq cas complètement étudiés, les trois modifications : hypoplaquettose, allongement du

temps de saignement, irrétractilité du caillot sont parallèles dans les cas : 2, 18 et 23.

Dans l'observation 19, l'hypoplaquettosé va de pair avec l'irrtractilité du caillot ; dans le cas 22, le nombre des plaquettes est normal, la rétraction du caillot est normale, mais le temps de saignement est allongé.

Quant aux cas où l'étude des plaquettes n'a pas été pratiquée, l'irrtractilité du caillot va de pair avec l'allongement du temps de saignement dans l'observation 10.

La rétraction du caillot n'a pas été étudiée dans 7 cas sur 14 ; abstraction faite du cas 26 où la numération des plaquettes n'a pas été faite, et du cas 39 où un allongement considérable du temps de saignement, soit 22 et 24 minutes, va de pair avec une hypoplaquettosé à 100.000, les modifications du nombre des plaquettes et du temps de saignement sont parallèles, cas : 9, 27, 28 et 29.

Dans le cas 38, une hypoplaquettosé considérable (25.000) s'accompagne d'un temps de saignement sub-normal ($\frac{1}{4}$ minutes $\frac{1}{2}$).

Quant aux cas d'hémopathies benzoliques chroniques, caractérisées, sur l'ensemble de 26 observations, 16 montrent de l'hypoplaquettosé, soit 58 %.

Un certain nombre d'observations sont fragmentaires et ne permettent pas l'étude d'ensemble que nous tentons.

Dans les cas où cette étude complète a été faite, la concordance est absolue. Une diminution du nombre des plaquettes s'accompagnant de l'augmentation du temps de saignement et de la diminution ou de la disparition de la rétraction du caillot. Observations : 4, 7, 20, 35.

Dans l'observation 37, l'hypoplaquettose s'accompagne d'irrtractilité, mais le temps de saignement est normal.

Dans l'observation 1 où le temps de saignement n'est pas noté, l'hypoplaquettose s'accompagne d'une diminution de la rétraction.

Dans un certain nombre d'observations où la rétraction n'a pas été notée, l'hypoplaquettose s'accompagne d'une augmentation du temps de saignement. Observations : 11, 12, 14, 25.

Dans les observations 33 et 34, des modifications peu importantes des plaquettes coïncident avec un temps de saignement normal.

Dans l'observation 16, le nombre des plaquettes étant normal, le temps de saignement l'est aussi.

Par contre, dans les observations 13, 15 et 17, l'hypoplaquettose coïncide avec un temps de saignement normal.

Quant aux hémopathies benzoliques frustes ou latentes, la numération des hématoblastes n'a pas été faite dans la statistique de TARA.

P. E.-WEIL et ses collaborateurs notent une baisse nette du nombre des plaquettes. Dans 73 % des cas, le nombre des hématoblastes est inférieur à 150.000, dans 66 % il est inférieur à 100.000, ces modifications étant indépendantes du sexe.

ROUBINET note au contraire une thrombopénie modérée avec moins de 150.000 dans 50 % des cas. La prédominance dans le sexe féminin est nette dans cette statistique : 70 % des ouvrières présentent de l'hypoplaquettose contre 37 % des ouvriers. Cette hypoplaquettose serait par ailleurs plus précoce que les autres anomalies de l'hémogramme. On l'observe

chez 43 % des ouvriers travaillant depuis moins de 3 ans et chez 57 % de ceux qui travaillent depuis plus de 3 ans.

De toutes ces observations, il semble que l'hypoplaquettose est pour ainsi dire constante au cours des hémopathies benzoliques. Sur 40 observations auxquelles s'ajoutent les 23 cas de la statistique de ROUBINET, nous n'avons pu relever qu'un cas (observation 8) où le chiffre des plaquettes atteignait 400.000 et un autre (cas 25) où le nombre de hémotoblastes, après une baisse, a dépassé 500.000.

En comparant le temps de saignement, la rétraction du caillot et le nombre des plaquettes, nous avons remarqué que dans un grand nombre de cas les modifications se faisaient dans le sens que l'on serait tenté d'admettre en considérant le rôle physiologique des plaquettes. L'existence d'un temps de saignement prolongé, d'une irrétractilité du caillot doit donc faire soupçonner l'hypoplaquettose et impose la numération des plaquettes dans le cas où celle-ci n'aurait pas été faite.

L'opposition entre ce parallélisme et la discordance qui existe entre les modifications du temps de saignement et celles du temps de coagulation, n'a rien d'étonnant, car si pour la plupart des physiologistes, le temps de saignement et la rétraction du caillot relèvent — en partie au moins — des plaquettes, il n'en est pas de même du temps de coagulation, l'aptitude du sang à coaguler étant attribuée par les auteurs modernes à la présence de fibrinogène, de diastases (le plus souvent d'origine leucocytaires) et d'ions calcium dans le sang.

E) LE SIGNE DU LACET

Utilisé pour mettre en évidence la méiopragie capillaire, le signe du lacet est très intéressant à étudier au cours des hémopathies benzoliques. Dans un certain nombre d'observations, il n'en est malheureusement pas fait mention et on peut se demander s'il a été absent ou si sa recherche n'a pas été effectuée. Nous sommes donc dans l'obligation de faire précéder de cette réserve les pourcentages qui concernent ce signe dans les observations que nous analysons.

Dans les cas aigus, le signe du lacet n'a pas été recherché dans 4 cas sur 14 (Observations : 2, 3, 10, 39).

Dans 8 cas, soit 57 %, il s'est montré net (Observations : 18, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 38).

Dans l'observation 19, il était discret malgré des phénomènes hémorragiques très importants.

Dans l'observation 9, seul cas de cette nature, le signe du lacet était absent bien que les phénomènes hémorragiques fussent des plus nets.

Quant aux hémopathies benzoliques chroniques, le signe du lacet y est présent dans 16 cas sur 26, soit 58 %.

En comparant la fréquence du signe du lacet et celle des hémorragies, on note 2 cas (Observations 4 et 8), où un signe du lacet net coexistait avec l'absence clinique d'hémorragie.

Dans 6 cas (Observations : 12, 13, 14, 15, 16 et 17), les phénomènes hémorragiques existaient, mais le signe du lacet était absent.

Dans l'observation 35, la tendance hémorragi-

que était minime (une seule ecchymose sous-palpébrale légère), le signe du lacet était absent.

Dans 14 cas enfin, le signe du lacet était présent et accompagné d'hémorragies cliniques perceptibles.

En ce qui concerne les hémorragies frustes et inapparentes, le signe du lacet a été trouvé 22 fois sur 41 cas par TARA mais comme cette épreuve n'a pas été pratiquée dans tous les cas, toute conclusion est impossible.

Dans la statistique de P. E.-WEIL, PERLÈS et ASCHKENASY, le signe du lacet existait dans 42 % des cas, avec prédominance assez nette dans le sexe féminin : 52 % des ouvrières contre 32 % des ouvriers.

ROUBINET observe rarement un signe du lacet typique mais note dans 58 % des cas une ecchymose au lieu d'application du brassard. Cette réaction qui possède une valeur bien moindre mais qui traduit néanmoins une certaine fragilité capillaire, a été trouvée chez des ouvriers manipulant des produits benzoliques depuis plus de trois ans.

Nous voyons donc que l'existence d'un signe du lacet, tout en restant fréquente au cours des hémopathies benzoliques, n'est nullement constante, même dans les cas où les hémorragies sont cliniquement évidentes.

RAPPORT ENTRE LES STIGMATES HÉMATOLOGIQUES ET LES HÉMORRAGIES CLINIQUES

En comparant les hémorragies cliniquement appréciables et les stigmates hémorragiques, on arrive aux conclusions suivantes :

Parmi les formes aiguës, mortelles, dans 5 cas sur 14, les hémorragies ont existé malgré un temps de coagulation normal, dans tous ces cas : temps de saignement allongé, plaquettes diminuées, lacet présent (Observations 3, 10, 23, 26, 27).

Dans cinq cas, les hémorragies coexistaient avec des stigmates hémorragiques au complet (Observations : 18, 28, 29, 38, 39).

Dans un cas le nombre des plaquettes était normal malgré les hémorragies, le temps de saignement et le temps de coagulation allongés et le signe du lacet présent.

Dans un cas le temps de saignement était normal, le syndrome hémorragique étant représenté par des hémorragies spontanées, l'allongement du temps de coagulation, l'hypoplaquettose et un signe du lacet discret (Observation 19).

Dans les 2 cas qui restent les lésions spontanées existaient, le signe du lacet et coagulation n'ayant pas été recherchés, le temps de saignement était très allongé et les plaquettes très diminuées.

Notons donc que dans aucun cas le syndrome clinique n'était isolé et que dans 5 cas sur 14, soit 30 %, le syndrome hémorragique était au complet.

Il résulte de l'étude des observations d'hémo-pathies benzoliques chroniques que dans 2 cas sur 24 les stigmates hémorragiques ne correspondaient à aucune traduction clinique.

Dans 4 cas sur 22, soit 18 %, le syndrome hémorragique était au complet.

Dans tous les autres cas, un ou plusieurs signes hématologiques de la série hémorragique étaient associés aux hémorragies cliniques.

Ceci prouve que les stigmates hémorragiques ne témoignent pas avec une fidélité absolue de la tendance des individus à faire des hémorragies.

Quant aux formes frustes, P. E.-WEIL et ses collaborateurs insistent sur la fréquence des phénomènes hémorragiques et des stigmates hématologiques qui les accompagnent, mais le fait que les observations ne sont pas publiées empêche de faire tout rapprochement.

En ce qui concerne la statistique de ROUBINET, les stigmates hémorragiques rencontrés le sont chez des sujets ne présentant aucune hémorragie spontanée.



LES RELATIONS ENTRE LE SYNDROME HÉMORRAGIQUE ET LES AUTRES SYNDROMES DE L'HÉMOPTHIE BÉNZOLIQUE

1⁶ RAPPORT ENTRE L'ANÉMIE ET LE SYNDROME HÉMORRAGIQUE :

Dans un cas sur les 40 observations que nous avons résumées au début de cette étude, soit 2,5 %, le nombre des globules rouges était pratiquement normal, mais les hémorragies spontanées et les stigmates hémorragiques existaient. Ce cas a d'ailleurs évolué vers la guérison.

Dans 4 cas, soit 10 %, les hémorragies spontanées étaient nulles ; dans deux de ces cas (5 et 6), soit 5 %, les stigmates hémorragiques étaient également absents — dans l'un des cas en question (5) l'anémie était d'ailleurs très légère — dans les deux autres cas, 5 %, les hémorragies spontanées faisaient défaut mais les stigmates hémorragiques existaient (4 et 8).

Les stigmates hémorragiques faisaient complètement défaut dans le cas 16 où les hémorragies spontanées et un certain degré d'anémie existaient ; un cas, soit 2,5 %.

Dans tous les autres cas, les trois ordres de symptômes envisagés ici coexistaient : 85 %, ce qui permet d'affirmer dans un très grand nombre de cas la coexistence du syndrome hémorragique et des signes anémiques.

Quant à l'intensité respective des deux syndromes, l'atteinte massive qui correspond aux formes mortelles entraîne une sidération globale de la moelle, le syndrome purpurique et l'anémie étant très marqués avec des différences individuelles.

Ces différences individuelles jouent pleinement dans les formes chroniques, où aucun parallélisme n'existe entre l'intensité de l'anémie et l'importance des signes hémorragiques que l'on peut considérer comme un syndrome autonome.

2° RAPPORT ENTRE LE SYNDROME HÉMORRAGIQUE ET LE NOMBRE DE GLOBULES BLANCS

Quant au nombre des leucocytes, les 40 observations rapportées se classent de la manière suivante :

- 9 cas de leucocytose, soit 22,5 %.
- 9 cas où le nombre des leucocytes est normal ou subnormal, soit 22,5 %.
- 5 cas de leucopénie légère, le nombre des leucocytes oscillant entre 6.000 et 4.000, soit 12,5 %.
- 17 cas de leucopénie inférieure à 3.000, soit 42,5 %.

Tous les cas de leucocytose sont accompagnés d'un syndrome hémorragique et de stigmates sanguins.

Parmi les cas où le nombre des globules blancs oscille autour de la normale, nous relevons un cas où le syndrome hémorragique est représenté seulement par des hémorragies cliniques apparentes, un autre cas où les hémorragies et les stigmates sanguins font défaut.

Parmi les cas de neutropénie légère, il y en a un où le syndrome hémorragique fait complètement défaut. Quant aux cas de neutropénie importante, les stigmates sanguins représentent seuls le syndrome hémorragique dans un cas, ce syndrome faisant complètement défaut dans un autre.

En somme, le syndrome hémorragique est au complet dans toutes nos observations avec leucocytose.

Parmi celles qui comportent une formule leucocytaire voisine de la normale, 78 % s'accompagnent des stigmates hématologiques du syndrome hémorragique les hémorragies cliniquement décelables existent dans 89 % des cas.

Parmi les petites leucopénies, 80 % comportent un syndrome hémorragique complet.

Quant aux leucopénies importantes le syndrome hémorragique clinique existe dans 88 % des cas, les stigmates hématologiques dans 94 %.

Il ne semble donc pas y avoir de rapport entre l'importance du syndrome hémorragique et celle de la leucopénie. Malgré le petit nombre d'observations qui est à la base de notre statistique, il nous paraît intéressant d'insister sur le fait que seules les observations relatant une leucocytose s'accompagnent constamment d'un syndrome hémorragique.

En somme, l'étude des relations entre la leucopénie et le syndrome hémorragique confirme l'idée d'une indépendance relative des trois syndromes formant le tableau de l'hémopathie benzolique, notion déjà suggérée par l'étude de l'anémie.



VALEUR PRONOSTIQUE

La valeur pronostique du syndrome hémorragique des hémopathies benzoliques est des plus variable.

Dans les cas sévères, l'existence d'une éruption purpurique abondante, associée à des hémorragies muqueuses et viscérales ainsi qu'à des troubles de la crase sanguine ne fait que souligner la gravité de l'affection qui s'impose au simple examen clinique et commande une thérapeutique d'urgence.

Bien souvent, ces cas graves sont d'ailleurs au-dessus de toute thérapeutique et évoluent vers la mort en dépit de tous les efforts.

Signalons une fois de plus que la déperdition sanguine n'est qu'exceptionnellement inquiétante par elle-même.

Dans les cas d'intensité moyenne, l'existence d'un petit syndrome purpurique ne présente pas de gravité particulière, ce syndrome s'amende d'ailleurs souvent de lui-même par le simple repos.

L'apparition ou l'aggravation d'un syndrome hémorragique au cours d'un de ces cas moyens doit par contre faire réserver le pronostic. C'est ainsi que dans l'observation 35, lorsqu'au dix-neuvième jour de l'hospitalisation de la malade une ecchymose sous-palpébrale fit son apparition, notre Maître, le Professeur AUBERTIN, nous fit part des inquiétudes que lui causait la venue d'un signe de la série purpurique. L'évolution ultérieure fut favorable et, fait remarquable, l'incident resta sans lendemain.

Dans les hémopathies benzoliques frustes, l'apparition des signes hémorragiques constitue avant tout un syndrome avertisseur qui commande l'arrêt immédiat de toute manipulation de benzol. En effet si ces purpuras bénins guérissent souvent par la seule suppression d'un nouvel apport de toxique, la continuation inconsidérée du travail peut être suivie d'une aggravation brusque et on connaît la gravité des formes aiguës de l'hémopathie benzolique évoluant sous l'aspect d'un purpura fulminans où toute thérapeutique reste vaine.

Dans les cas où l'évolution est favorable, le syndrome hémorragique s'améliore très souvent à un moment où la formule leucocytaire n'est pas encore satisfaisante ; c'est ce qui s'est produit dans l'observation 37 où, au moment de l'augmentation du nombre des hématies, alors que le pourcentage leucocytaire montrait encore une certaine granulopénie, la réduction du temps de coagulation de 17 à 9 minutes, la disparition de l'irrtractilité du caillot et la diminution de l'intensité du signe du lacet firent porter un pronostic favorable confirmé par l'évolution ultérieure.

TRAITEMENT

Le traitement du syndrome hémorragique au cours du benzolisme professionnel ne présente rien de particulier, abstraction faite des cas où une hémorragie muqueuse ou viscérale très abondante commande un traitement symptomatique.

Le traitement sera donc celui de toute hémopathie benzolique, ses éléments principaux étant :

— la suppression absolue de tout apport nouveau de toxique.

— le repos aussi complet que possible.

— une nourriture assez abondante, riche en légumes et fruits frais, viande grillée.

L'apport de légumes est surtout destiné à combattre la précarence en vitamines hydrosolubles ; on tend d'ailleurs à administrer de la vitamine C per os, sans que cette médication à elle seule ait des succès notables à son actif.

L'hépatothérapie buccale ou parentérale qui pourrait sembler indiquée en raison de l'anémie hyperchrome ne réussit que dans les formes légères ou dans les cas d'allure spéciale.

On lui adjoindra également l'administration de nucléotides de pentose.

Il ne faudra pas tarder si l'on constate l'inefficacité de ces médicaments, à recourir dans tous les

cas d'intensité moyenne ou sévère à la médication majeure de toute hémopathie benzolique : la transfusion sanguin aidée de l'administration d'hémo-coagulène. C'est seulement par des transfusions répétées que l'on a pu sauver bien des malades que les autres médications avaient peu améliorés.

PROPHYLAXIE

Devant la multiplication des cas de benzolisme pendant ces derniers mois, nous ne pouvons manquer de signaler brièvement l'intérêt essentiel d'une prophylaxie générale et individuelle bien adaptée.

Certaines mesures d'ordre général visent à améliorer les conditions d'hygiène au cours des manipulations des solvants benzoliques.

Les ateliers doivent être spacieux et bien aérés. Il ne faut pas oublier que les vapeurs de benzène sont plus lourdes que l'air et s'accumulent au voisinage du sol.

L'exécution des travaux en vase clos n'est pas réalisable dans la plupart des industries que nous avons signalées ; le port d'un masque protecteur serait sans doute difficile à faire accepter.

Il y aurait donc un intérêt majeur à remplacer le benzène par d'autres solvants moins toxiques ou moins volatiles suivant le vœu émis par la Société française d'hématologie sur la proposition de M. DUVOR. Cette mesure a donné des résultats favorables en Belgique.

Quant à la prophylaxie individuelle, son élément principal est le choix des ouvriers admis à manipuler le benzol par une visite médicale à l'embauchage qui permettrait l'éviction absolue de tous les sujets que les tares antérieures, les stigmates hématologiques ou l'état physiologique paraissent prédisposer à l'hémopathie.

Un âge minimum devrait être imposé ; la grossesse constituant une cause favorisante à l'hémopathie, il serait souhaitable d'interdire toute manipulation de benzol aux femmes enceintes.

Une prophylaxie bien comprise permettrait d'éviter des accidents trop souvent mortels et qui, même dans les cas favorables, réduisent considérablement la valeur sociale des individus atteints.

CONCLUSIONS

La place que tient le syndrome hémorragique dans le tableau des hémopathies benzoliques a été diversement appréciée. Les premiers auteurs tendaient à lui attribuer la première place parmi les manifestations du benzolisme sanguin, les travaux ultérieurs ont montré l'existence d'autres lésions sanguines, mais il n'en reste pas moins vrai que les hémorragies et les stigmates hématologiques qui les accompagnent méritent une place importante dans toute étude de l'action du benzène sur le sang.

Nous avons tenté une étude du syndrome hémorragique au cours du benzolisme professionnel, étude basée sur quarante observations dont trois suivies dans le service de M. le Professeur AUBERTIN ainsi que sur plusieurs statistiques de cas frustes ou latents d'intoxication benzolique.

L'importance clinique des hémorragies est variable suivant la gravité de l'atteinte et les facteurs individuels.

Au cours des cas graves dont l'allure est souvent celle d'un purpura fulminans, on note pratiquement toujours des hémorragies cutanéomuqueuses importantes et des hémorragies viscérales.

Dans les cas chroniques, le syndrome hémorragique est le plus souvent discret et ne donne presque jamais une impression de gravité immédiate.

Quant aux cas frustes, l'interrogatoire et l'exa-

men méthodique montrent le plus souvent que le syndrome hémorragique y est au moins ébauché.

Le temps de coagulation est allongé dans un grand nombre d'hémopathies benzoliques, qu'elles soient aiguës, chroniques ou frustes. Cependant, des hémorragies cliniquement évidentes, existent dans des cas où le temps de coagulation se montre normal ou subnormal et d'autre part un allongement, même notable, du temps de coagulation peut coexister avec des hémorragies minimales ; ceci est vrai surtout pour les cas chroniques. Il n'y a donc pas de parallélisme entre les hémorragies et les troubles de la coagulation.

Des troubles de la rétraction du caillot, pouvant aller jusqu'à l'irrétactilité complète, ont été observés dans un certain nombre de cas ; il semble résulter des observations que nous avons rapportées que la coagulation et la rétraction du caillot ne sont pas troublées de façon parallèle.

Le temps de saignement dépasse souvent cinq minutes et peut durer plusieurs heures, tant au cours des formes aiguës, mortelles, que des formes chroniques.

Un désaccord important existe entre les modifications du temps de saignement et celles du temps de coagulation, permettant de distinguer les cas à tendance hémophilique de ceux à tendance hémogénique.

Les plaquettes sanguines sont très souvent diminuées au cours de l'affection qui nous occupe, cette diminution pouvant atteindre des proportions considérables et même aller jusqu'à l'absence complète en certain cas.

Notons un parallélisme très net entre l'hypo-

plaquettose d'une part, l'augmentation du temps de saignement et la diminution de la rétraction du caillot d'autre part.

Le signe du lacet, témoin de la méioprergie capillaire, est trouvé dans un certain nombre d'hémo-pathies benzoliques. Parfois absent ou discret malgré la gravité du cas et l'importance des hémorragies, il constitue d'autres fois le témoin principal de la tendance hémorragique de l'affection.

En comparant la fréquence relative de ces signes et celle des hémorragies que décèle la clinique, il faut remarquer que le syndrome hémorragique clinique et hématologique n'existe pas toujours au complet. On ne trouve bien souvent que des stigmates hématologiques discrets ou incomplets dans un grand nombre d'observations qui mentionnent pourtant des hémorragies diverses.

Si l'on essaye d'établir une comparaison entre le syndrome hémorragique d'une part, le syndrome anémique et le syndrome agranulocytaire d'autre part on constate une certaine indépendance des trois syndromes.

La valeur pronostique du syndrome hémorragique est incontestable ; au cours des formes aiguës la gravité est souvent proportionnelle à son importance ; au cours des formes chroniques et d'intensité moyenne, son apparition ou son aggravation doit faire redoubler de vigilance pour l'avenir ; au cours des formes frustes c'est souvent le symptôme d'alarme.

La médication principale du syndrome hémorragique au cours du benzolisme sanguin est celle de toute hémopathie benzolique, c'est-à-dire la transfusion sanguine, aidée par l'hépatothérapie, l'administration de nucléotides de pentose et d'hémo-coagulène.

Une prophylaxie systématique et dont la réalisation paraît possible pourrait réduire considérablement ou même faire disparaître les cas actuellement si nombreux d'hémopathie benzolique professionnelle.

Vu : Le Doyen.

Pour le Doyen, l'Assesseur,
BAUDOUIN.

Vu : Le Président.

AUBERTIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Les astérisques indiquent les observations et les enquêtes spécialement utilisées pour l'élaboration de cette étude.

- *AUBERTIN. — Observation inédite et observation Thèse Leclair, Paris 1940.
- *AUBERTIN, MAY-DARHOWSKY. — Hémopathie benzolique atypique. *Soc. franç. d'hémat.*, 6 mai 1940.
- AUBERTIN. — Le Benzol, agent leucolytique. *Rapport au Congrès de l'Union Thérapeutique*, Avril 1940.
- BERGER-HERMAN. — Contribution à l'étude de l'intoxication par le benzol. *Thèse Strasbourg*, 1934.
- BONANO. — Leucopénie expérimentale provoquée par le benzol. *Pathologica*, 15 mars 1931.
- *BOULIGNAT. — Hémopathies benzoliques. *Thèse Paris*, 1937.
- BRINDEAU. — Deux cas d'anémie grave chez la femme enceinte par intoxication benzolique. *Soc. méd. lég.* 12 janvier 1931.
- *CAIN, CATTAN, HERTZ. — Action de la splénectomie dans deux cas mortels d'intoxication benzolique. *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 1938, p. 530.
- *CATHALA, BOLGERT, GRENET. — Scorbut chez un sujet soumis à une intoxication benzolique professionnelle. *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 1936, p. 1649.
- CHAMBOVET. — Intoxication par le benzène. *Thèse Lyon*, 1922.
- CLAISSE. — Globulimétrie dans les anémies benzoliques. *Soc. méd. hôp. Paris*, 7 juin 1940.
- DASSEN. — Intoxication benzolica cronica. *Semana medic.* 27 juillet 1937.
- DAVIS. — Problème actuel du benzène. *Journ. of americ. medic. assoc.* 1940, p. 553.
- DELARUE. — De l'intoxication chronique par le benzol. *Thèse Paris*, 1920.

- *DEROBERT. — Un cas mortel d'intoxication benzolique. *Strasbourg Médical*, juillet 1937.
- DIMMEL. — Zur Klinik der chronischer Benzol vergiftung. *Arch. v. gewerbe Hyg.* 4, 1933.
- DROUET, VERAÏN, GERBAULT, LÉPOIRE, PICARD. — Les hémopathies benzoliques frustes. *Rev. Médic. Nancy*, 1939, p. 622.
- DUMAS. — Intoxication par les produits benzéniques. *Thèse Nancy*, 1933-34.
- DURIEZ. — Les hémopathies benzoliques. *Thèse Paris*, 1933.
- *DUVOIR, POLLET, KREISS, GREEN. — Deux cas mortels d'intoxication benzolique professionnelle. *Ann. méd. lég.*, Juin 1935.
- DUVOIR. — La prévention des hémopathies benzoliques. *Le Sang*, 1938, p. 529.
- DUVOIR, DESOILLE. — Intoxications par les benzols. *Presse Médic.*, 1^{er} mars 1939.
- FABRE. — Altérations du sang dans les maladies professionnelles. *Edit. Hermann. Paris* 1933.
- *FAURE-BEAULIEU, LÉVY-BRUHL. — Intoxication benzolique professionnelle : anémie grave avec purpura hémorragique et syndrome médullaire fruste. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1922, p. 1467.
- FAURE-BEAULIEU, LÉVY-BRUHL. — Les altérations sanguines dans l'intoxication benzénique. *Annales de médec.* 1924, p. 97.
- FEIL. — Le benzolisme professionnel. *Presse Médic.* 21 janvier 1933.
- *FLANDIN, ROBERTI. — Purpura hémorragique mortel dû à une intoxication professionnelle par les vapeurs de benzol. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1922, p. 58.
- GILBERT. — Nombreux cas de benzénisme en Belgique. *La Médecine du travail*, mars 1936.
- *GOUNELLE, DUMAS. — Manifestations prolongées de l'intoxication benzolique. *Le Sang*, 1935, p. 204.
- GRIVA, VIGLIANI. — L'anémie aplastique du benzol. *Rassegna di medic applic. al lav. industr.* n° 4, 1937.
- HAUSER, ARNOLDSON. — Le dépistage du benzénisme professionnel, principalement dans l'héliogravure. *VIII^e Congrès internat. des accid. et des mal. profess.* Francfort, Septembre 1938.

- *KERN. — Thrombopénie simple provoquée par une intoxication benzolique chronique. *Münchener mediz. Wochens.*, 1938, p. 1062.
- *LAIGNEL-LAVASTINE, ROBERT-LÉVY, DESOILLE. — Un cas mortel d'anémie aplastique hémorragique par intoxication benzénique professionnelle. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 juillet 1928.
- *LAMY, KISSEL, PIERQUIN. — Etude clinique et hématologique de neuf cas d'intoxication professionnelle par le benzol. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 juin 1938.
- LAURIAN. — Contribution à l'étude toxicologique du benzène. *Thèse Lille*, 1937.
- LEBLOND. — Anémie avec hypoleucie d'origine benzolique. *Laval-Médical*, janvier 1937.
- LÉCHELLE, COSTE, THIEFFRY, CUADRADO. — Les modalités cliniques de l'intoxication benzolique. Leur pronostic, leur traitement. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 juin 1940.
- *LECLAIR. — Les formes anémiques des hémopathies benzoliques. *Thèse Paris*, 1940.
- LÉVY-BRUHL. — Action leucotoxique du benzène. *Biologie Médicale*, T.X, 1921.
- LOEPER, CHABROL, COTTET, LESURE. — *C. R. Soc. biol.*, 1936, p. 388.
- MARCHAL, GÉRARD-MAUREL, PORCE. — Syndrome agranulocytaire accompagné de nécrose du maxillaire supérieur par intoxication benzolique professionnelle. *Le Sang*, 1937, p. 430.
- *MERKLEN, ISRAËL. — Intoxication par le benzol : aleucie hémorragique, autrement dit « hypoleucie hémorragique avec anémie », *Le Sang*, 1934, p. 700.
- MIGNOLET. — Les hémopathies du benzol. *Le Sang*, 1939, p. 268.
- MOSS. — Applications thérapeutiques du benzol. *Thèse Paris*, 1920.
- MOYNIER, BERTHET. — Etude expérimentale de l'action leucolytique du benzol. *Dauphiné Médical*, t.58, n° 3, mars 1938.
- OVARY. — Contribution à l'étude des anémies benzoliques professionnelles. *Thèse Paris*, 1935.
- PANOUILLOT. — Le benzolisme professionnel. *Thèse Paris*, 1940.
- *RIVET, GUÉDÉ. — Intoxication benzénique mortelle. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1928, p. 1234.

- ROBERT-LÉVY. — Les hémopathies benzéniques. *La Médecine* 1935, p. 245.
- RONCHETTI. — Piastrinopenia da benzolo. *Pathologica Genova*, 1914-15, VII-211-214.
- *ROUBINET. — Le benzolisme professionnel. *Thèse Paris* 1939.
- *SELLING. — A preliminary report of some case of purpura haemorrhagica due to benzol poisoning. *John Hopkins Hosp. Bull. Baltimore*, 1910, XXI, 33-37.
- SIMONIN. — Considérations toxicologiques et médico-légales sur le benzolisme et le pétrolisme professionnels. *Paris-Médical*, 17 nov. 1934.
- *TARA. — Enquête sur le benzénisme larvé chez les ouvriers d'une région industrielle de la grande banlieue de Paris. *Le Sang*, 1937, p. 529.
- TARA. — Le benzénisme larvé chez la femme enceinte. *Le Sang*, 1938, p. 353.
- *TZANCK, DREYFUS, JAIS. — Hémopathie post-benzolique et leucoblastose médullaire. *Le Sang*, 1937, p. 550.
- VERCELLOTTI. — Anemia perniciosa progressiva aplastica con manifestazioni di diatesiemonagica da avelenamento cronico da benzolo in operaia di una fabbrica di impermeabili. *Osp. magg. Milano*, 1928, 16, 300-312.
- WALBACH. — Résultats des examens comparés concernant l'action du benzol et du thorium X sur les réactions leucocytaires. *Le Sang*, 1939, p. 719.
- DE WEERDT. — Intérêt de la ponction sternale dans l'intoxication benzolique. *Soc. franç. d'hémat.* 5 juillet 1939.
- WEIL (P.-E.). — Les hémopathies benzoliques. *Paris Médical*, 5 août 1933.
- *WEIL (P.-E.), LEHMANN. — Un cas d'anémie grave hyperchrome d'origine benzinique. *Le Sang*, 1933, p. 865.
- *WEIL (P.-E.), BENZAQUEN. — Un cas d'anémie aplastique pure d'origine benzolique. *Le Sang*, 1935, p. 328.
- *WEIL (P.-E.), BENZAQUEN. — Anémie grave durable d'origine benzolique. *Le Sang*, 1935.
- WEIL (P.-E.). — A propos de l'intoxication benzolique. *Le Sang*, 1938, p. 519.
- *WEIL (P.-E.), PERLÈS, ASCHKENASY. — Etudes sur le benzolisme latent. *Bull. Acad. Médecine*, 1937, p. 774.
- WEIL (P.-E.), PERLÈS, SÉROR. — Un cas de myélose aplastique benzolique chez une plumassière. *Le Sang*, 1940, p. 49.

